

(19) 世界知的財産機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 3 月 6 日 (06.03.2003)

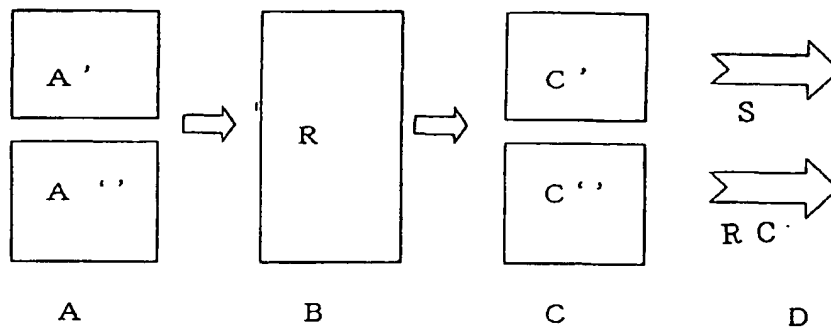
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/018188 A1

- (51) 国際特許分類: B01J 19/00 (CHIBA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒180-0002 東京都武蔵野市吉祥寺東町2-4 3-3 Tokyo (JP). 河野 悠介 (KONO, Yusuke) [JP/JP]; 〒151-0071 東京都渋谷区本町3丁目4 8 番 8 号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/08501
- (22) 国際出願日: 2002 年 8 月 23 日 (23.08.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 宮本 晴視 (MIYAMOTO, Harumi); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目1 9 番 1 4 号 邦楽ビル7階 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CN, US.
- (30) 優先権データ: (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- 特願2001-254109 2001 年 8 月 24 日 (24.08.2001) JP
特願2001-385493 2001 年 12 月 19 日 (19.12.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本町4丁目1 番 8 号 Saitama (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 千葉 一裕
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPATIBLE-MULTIPHASE ORGANIC SOLVENT SYSTEM

(54) 発明の名称: 相溶性-多相有機溶媒システム



(57) Abstract: A solvent system which comprises two or more single or mixed organic solvents, characterized in that the state of the solvent system can be reversibly changed, with changing temperature conditions, from one state which is a homogeneously compatibilized mixed solvent system in which the two or more single or mixed organic solvents constituting the solvent system have been homogeneously compatibilized and mixed to the other state which is a separated solvent system made up of two or more separate phases respectively consisting mainly of the two or more single or mixed organic solvents constituting the solvent system, and that when the solvent system is the homogeneously mixed solvent system, a chemical ingredient which is soluble in only one of the single or mixed organic solvents can be evenly dissolved in the system; and a process for producing a compound with the solvent system.

[続葉有]

WO 03/018188 A1



(57) 要約:

二種以上の単一有機溶媒または混合溶媒からなる溶媒システムであり、該溶媒システムは、該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一相溶混合溶媒系と該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒又は混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離した分離溶媒系との2つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができ、かつ、該均一混合溶媒系の状態において一の単一有機溶媒または混合有機溶媒のみに溶解する化学成分を均一に溶解できることを特徴とする溶媒システム、および該溶媒システムを用いた化合物の製造方法。

明 細 書

相溶性－多相有機溶媒システム

技術分野

本発明は、基本的には、反応の制御が容易であり、反応生成物の回収が容易である溶媒システムおよび該反応溶媒システムを用いた化合物の製造方法に関するものである。

より具体的には、二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒からなる溶媒システムであり、該溶媒システムは、該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一相溶混合溶媒系と該溶媒システムを構成する二種以上の前記単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離した分離溶媒系との2つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができ、かつ、該均一相溶混合溶媒系を構成する条件において一の単一有機溶媒または混合有機溶媒にのみ溶解する化学成分を均一に溶解できることを特徴とする溶媒システム、および、前記溶媒システムを用いて、二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一相溶混合溶媒系において化合物反応などを進行させ、次いで、温度条件を変えることにより前記単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離することにより、実質的に前記反応を停止させ、生成化合物を相分離した一の単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする相にまたは析出物として分離回収する、反応の制御、生成物の分離回収を容易

にした化合物の製造方法に関する。

例えば、電解質を用いる系において、電解質を溶解する均一相溶混合溶媒系の状態と電解質を前記均一相溶混合溶媒系を構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする分離した一の相に溶解して分離できる分離溶媒系の状態とに容易に可逆的に変換できる溶媒システム、反応溶媒システム、および該反応溶媒システムを用いた化合物の製造方法、および前記溶媒システムを利用して、従来の固相反応ペプチド合成法におけるペプチドの形成を開始するアミノ酸単位の結合部を有し、アミノ酸単位を順次結合させ伸長させたペプチド鎖を担持する機能と、更に前記ペプチドの合成開始前のアミノ酸単位の結合部を有する化合物および合成中のペプチド鎖の結合した化合物を一方の溶媒または混合溶媒系に溶解させる機能を持つ化合物残基を見出すことにより、換言すれば、反応に用いられる化合物を前記相溶性－多相有機溶媒システムが利用可能にする化合物に変換して、前記反応溶媒システムの利用を可能にしてペプチドのような高分子化合物を合成する方法に関する。

背景技術

化学反応において、触媒、反応補助剤、副生成物などと目的とする生成物を容易に分離することができれば、分離操作を大幅に低減させるだけでなく、工程で使用される薬剤の減少などにより、環境に有害な廃棄物を発生させることを極力抑制することができる。ところで、実験室レベルでは、これまでに、生成物の分離を容易にする方法としては、以下のものが提案されている。

1, 溶媒中に固体を分散させた状態で、該分散溶媒中の固体表面の分子などと溶媒に溶けている分子との一連の反応を固体表面で行なう、固相合成法。

2, フッ素化されたアルカン類と一般の低極性有機溶媒を組み合わせた、フッ素系相溶性二相反応システム。

3, 水および有機溶媒の二相系において相間移動触媒を用いた反応システム。

4, 二種類以上の有機溶媒の組合せにおいて、相分離状態を変化させることにより、溶液系に溶解または分散させた高分子担体の溶解性を変化させ、高分子および高分子をリガンドとする化合物の化学反応性および反応後の分離精製を制御した反応システム。

これらの反応系において、2では、それぞれの溶媒成分は、加熱によって相溶する。しかしながら、使用できる溶媒が低極性であるフッ素化された溶媒と親和性が比較的高い、低極性のものに限定されている。また、高価なフッ素化溶媒が必要であること、フッ素化溶媒に目的とする物質を溶解させるために、その物質もフッ素化処理をする必要があること、高誘電率溶媒にはこの特性が見られないことから、有機および無機塩類を溶解させた反応や、生体分子など極性物質を取り扱う上で困難な場合が多い、などの問題があった。

また、3は、高誘電率または高極性の溶媒と低誘電率溶媒または低極性とを組み合わせた反応系とも言え、これらの溶媒は性質の違いによって二相構造を形成するけれども、簡単な外部の条件の変化により、可逆的な均一相溶な混合溶媒系を形成させものは得られていない。更に、反応は分離した二層の界面と限られており、反応性は高いとはいえない。

4のように溶質あるいは試薬として高分子を用いると、溶液系の相分離に伴う低分子成分と高分子成分との分離が制御しやすい。一方、多くの化学反応では低分子化合物どうしの反応が実施される。しかし、複数の低分子物質を用いて化学反応を行い、それらの溶解度の差を厳密に利用することにより、実用に耐えうるレベルで、例えば目的物と不要物を相互に分離することは一般的には困難と考えられてきた。これは、二種類以上の有機溶媒を組み合わせると二相分離状態を形成した場合、上層および下層の溶媒成分は殆どの場合単一物質ではなく、必ず他方の主成分溶媒が混入することが一つの大きな要因となっている。

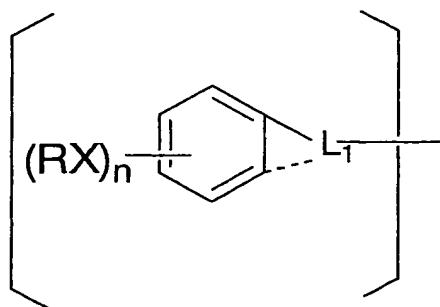
従って、本発明の課題は、前記従来技術の反応の制御と、反応生成物の分離精製の問題点を解決した反応系を構築することである。前記問題点を解決すべく鋭意検討する中で、本発明者らは特定の非極性有機溶媒と極性有機溶媒は、化学成分に対する溶解力が異なり、かつ温度条件を変化させることにより均一相溶混合溶媒系の状態および相分離した分離溶媒系の状態との2つの溶媒状態に、可逆的に、かつ容易に変換できると共に、単一または複数の、性質の異なる低分子溶質成分を空間的にほぼ完全に分離し、さらにこれらが均一相溶混合溶媒状態においてのみ実質的な反応条件を満たす溶媒システムを構築することができることを見出し、前記課題を解決することができた。

前記非極性有機溶媒および極性有機溶媒は、それぞれ単独の有機溶媒からなる単一有機溶媒またはそれぞれに属する溶媒2以上を適当な混合比で混合した混合有機溶媒を含む概念である。

前記課題の解決において、例えば通常電解質を溶解する極性の溶

媒は、非極性有機溶媒の溶媒と簡単な条件では均一相溶混合溶媒系の状態を作らず、特に可逆性にすることは困難であった。ところが、本発明者らが今回見出した溶媒シスムにおいては、一の溶媒は電解質を溶解することができ、かつ電解質を溶解した均一相溶混合溶媒系の状態一相分離した一の溶媒を主成分とする単一有機溶媒または混合有機溶媒にだけに電解質を溶解して分離できる状態を、温度を制御することのみで可逆的に実現することができることを見出した。この現象の発見は、全く驚くべきことであり、反応系にイオン性物質を使用することが多く、かつ、反応後のイオン物質の分離除去が難しかったことから、前記溶媒システム提供は、今後の種々の反応系の設計、構築に資すること極めて大である。更に、前記溶媒システムは、反応工程のみならず、精製系、相溶一相分離を制御した機能性システム、例えばある臨界的な温度では通電するシステムなどの構築も考えられ、新しい機能材料としても有用である。

また、本発明者は前記溶媒システムを積極的に利用可能とするために、前記溶媒システムの利用が可能のように反応に利用する化合物を合成、例えばペプチド合成法におけるペプチドの形成を開始するアミノ酸単位の結合部を有する化合物に前記溶媒システムの利用を可能とする残基を有する、例えば下記一般式Aで表される化合物を設計し、前記溶媒システムを積極的に利用した反応系を構築した。



一般式 A

一般式 A において、 L_1 は、アミノ酸と結合する水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基と結合する単結合、該水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基と結合する原子団、または点線と結合して 2 環の縮合芳香族環を形成する原子団であり、点線は H との結合または前記 L_1 と結合して前記縮合芳香族環を形成する原子団であり、X は O、S、N、エステル基、スルフィド基またはイミノ基であり、R は、シクロアルカン系の溶剤への溶解性を高める O、S、または N を結合原子として含んでも良い炭素数 10 以上の炭化水素基であり、n は 1～5 の整数であり、また、前記炭素数 10 以上の炭化水素基が親シクロアルカン系溶媒への溶解性を高めるものである場合には、前記アミノ酸と結合する官能基を有する分枝鎖および／または置換基を有するものである。

前記一般式 A の化合物の残基はその技術的特性から、本明細書では担体と称する。

このペプチドの合成反応系は、蛋白質、DNA、RNA、多糖類などオリゴマーまたはポリマー類の合成にも適用可能である。

発明の開示

A、本発明の第1は、二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒からなる溶媒システムであり、該溶媒システムは、該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一相溶混合溶媒系と該溶媒システムを構成する二種以上の前記単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離した分離溶媒系との2つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができ、かつ、該均一相溶混合溶媒系を構成する条件において一の単一有機溶媒または混合有機溶媒のみに溶解する化学成分を均一に溶解できることを特徴とする溶媒システムである。

なお、本明細書において「一の単一有機溶媒または混合有機溶媒のみに溶解する」というのは、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒に全く溶解しないと言うのではなく、加えた化学成分の大部分が一の単一有機溶媒または混合有機溶媒に溶解し、数%程度は他の単一有機溶媒または混合有機溶媒の溶ける場合を含む概念である。

B、好ましくは、A、において、化学成分が反応に関与する化学成分であり、溶媒システムを構成する少なくとも一の有機溶媒または有機溶媒系を主成分とする相は少なくとも前記反応に関与する化学成分の一成分を溶解し、かつ、分離溶媒系の状態では実質的な化学反応を進行させる条件を満たさず、均一相溶混合溶媒系の状態においてのみ前記化学反応を進行させる条件を満たすことを特徴とする前記溶媒システムである。

C、より好ましくは、一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混

合有機溶媒がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものであることを特徴とする前記 A，または B，の溶媒システムである。

D，一層好ましくは、ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、ニトリルのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、アミド化合物は N-ジアルキルまたは N-モノアルキルアミドであり、かつアルキル基およびホルミル基またはアシル基の合計の炭素数が 6 以下であり、アルコールは炭素数が 8 以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が 6 以下であることを特徴とする前記 C の溶媒システムである。

E，本発明の第 2 は、二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒からなる溶媒システムであり、該溶媒システムは、該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一相溶混合溶媒系と該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離した分離溶媒系との 2 つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができ、かつ、該均一混合溶媒系の状態において一の有機溶媒または有機溶媒系のみに溶解する化学成分を均一に溶解できることを特徴とする溶媒システムを用い、化学成分として反応に関与する化学成分を用い、該化学成分の添加後、化学反応の条件を満たす均一相溶混合溶媒系の状態を実現する温度条件にして反応を進行させ、次いで該溶媒システムを構成する二種以上のそれぞれの単一有機溶媒または混合

有機溶媒を主成分とする複数の相に分離する温度にし、生成物を一の単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする相にまたは析出物として分離回収することを特徴とする化合物の製造方法である。

F, 好ましくは、一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものであることを特徴とする前記Eの化合物の製造方法である。

G, より好ましくは、ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、ニトリルのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、アミド化合物はN-ジアルキルまたはN-モノアルキルアミドであり、かつアルキル基およびホルミル基またはアシル基の合計の炭素数が6以下であり、アルコールは炭素数が8以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が6以下であることを特徴とする前記Fの化合物の製造方法である。

H, 本発明の第3は、反応に関与する化学成分として電解質を用い、電解により反応を進行させることを特徴とする前記E, FまたはGによる化合物の製造方法である。

I, 本発明の第4は、反応系に紫外～可視光の光を照射して反応を進行させることを特徴とする前記各化合物の製造方法である。

J, 本発明の第5は、前記A, の溶媒システム、を用いてペプチドを製造する方法であり、合成すべきペプチドのカルボキシ末端の

アミノ酸残基を導入する残基として、前記状態を制御できる溶媒システムを構成する一方の溶媒または混合溶媒 A に対して溶解度を高める化合物から誘導される担体との組み合わせを用い、該溶媒または混合溶媒 A と該担体との組み合わせにより、該合成すべきペプチドのカルボキシ末端のアミノ酸残基を担体と結合したペプチド開始化合物および前記ペプチド開始化合物に順次アミノ酸を導入してペプチド鎖を伸長した化合物を該溶媒または混合溶媒 A への溶解度を高め、該溶媒または混合溶媒 A と組み合わせる他方の溶媒または混合溶媒 B として、前記相溶性の状態を形成する温度以下においては前記ペプチド鎖の伸長に用いる種々のアミノ酸を優先的に溶解し、前記相溶性の状態を形成する温度以上では前記 A と相溶性状態の溶媒を形成して前記ペプチド開始化合物を溶解するものを用いて、種々の α 位アミノ基に保護基を結合した保護アミノ酸を溶解した前記 B を、相分離の状態において順次設計されたペプチドを合成するアミノ酸を溶解したものと置換し、置換後相溶性状態を呈する温度に加熱することにより、前記アミノ酸を順次結合させることを特徴とする液相ペプチド製造方法である。

K、好ましくは、一方の溶媒または混合溶媒 A を構成する有機溶媒がシクロアルカン系の化合物からなり、該溶媒または混合溶媒 A を構成する有機溶媒と組み合わせる他方の溶媒または混合溶媒 B を構成する有機溶媒がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものであることを特徴とする前記 J、の液相ペプチド製造方法である。

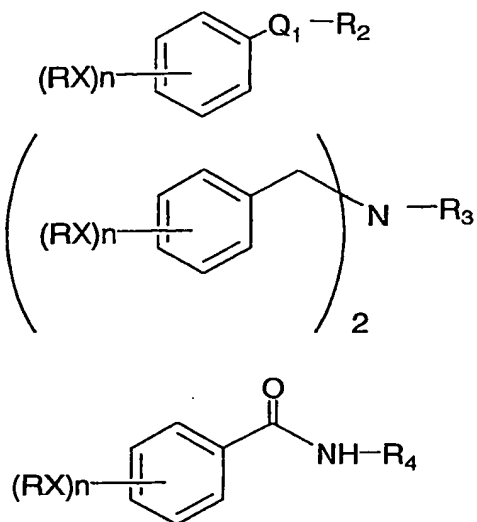
L、より好ましくは、ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が 1、

2 または 3 であり、ニトリルのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、アミド化合物は N-ジアルキルまたは N-モノアルキルアミドであり、かつアルキル基およびホルミル基またはアシル基の合計の炭素数が 6 以下であり、アルコールは炭素数が 8 以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が 6 以下であることを特徴とする前記 L，液相ペプチド製造方法である。

M，ペプチド開始化合物を形成する担体は、親シクロアルカン系溶媒部分とアミノ酸と結合する官能基を有するものであることを特徴とする前記の一般式 A で表される芳香族炭化水素環または炭素数 10 以上の炭化水素基の基本骨格化合物からの残基からなることを特徴とする前記 J，～L，のいずれかに記載の液相ペプチド製造方法である。

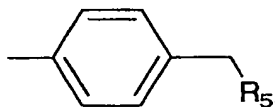
N，好ましくは、M，における一般式 A の化合物が、下記の一般式群 B から選択されるものであることを特徴とする液相ペプチド製造方法である。

1 2



一般式群 B

各一般式において、X、R および n は一般式 A と同じ。Q は、単結合または炭化水素基であり、R₂ はアミノ酸と結合する水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基であり、R₃ および R₄ は、下記の一般式 C の基である。



一般式 C

R₅ は、アミノ酸と結合する水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基である。

図面の簡単な説明

第 1 図は、A は、例えば、原料を溶かした溶液 A' と触媒や反応補助剤を溶かした溶液 A'' のそれぞれの単一有機媒または混合有機媒に分離している状態を示す。B は、温度条件を均一相溶混合溶媒

系の状態にし、反応を進行させている工程 R を説明している。また、C は、前記温度条件から、可逆的に溶媒システムを構成する溶媒を主成分とする各溶媒相に分離し、例えば、生成物を溶解する溶液相 C' と触媒、反応補助剤を溶解を溶解させた溶液相 C'' に分離した分離溶媒系の状態を示し、本発明の溶媒システムの原理により生成物を分離 S し、触媒、反応補助剤を再利用 R C する方法を説明するものである。

第 2 図は、シクロヘキサン C H : ニトロアルカン [ニトロメタン N M、ニトロエタン N E] 系溶媒システムの均一相溶混合溶液系一分離溶媒系の混合比と温度と相溶性状態変化の相関を示す

第 3 図は、シクロヘキサノージメチルホルムアミド (D M F) - ジメチルアセトアミド (D M A) 混合溶媒系の均一相溶混合溶液系への状態変化の温度特性を示す。

第 4 図は、シクロヘキサン C H - アセトニトリル A N - プロピオニトリル P N 混合溶媒系の均一相溶混合溶液系一分離溶媒系の混合比と温度と相溶性状態変化の相関を示す。

第 5 図は、均一相溶混合溶液系一分離溶媒系の状態変化と電解質および被酸化性有機化合物を含む溶媒システムを用いた選択的酸化反応を、グラッシーカーボン電極 (作用極)、白金陰極、銀・塩化銀標準電極を挿入し、 $-0.2 \sim 2.0$ ボルトまで往復 (サイクリックボルタンメトリー)、 100 ミリボルト毎秒で電位を変化させ、それに対応する電流量を測定して測定したものを示す。a は 5°C に加熱して均一相溶混合溶液系を形成した場合であり、b は 20°C のニトロアルカン相の場合、c は 20°C のシクロアルカン相の場合を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明をより詳細に説明する。

A. 本発明の溶媒システムは、少なくとも、わずかな温度変化により、可逆的に均一相溶混合溶媒系の状態と複数相に分離した分離溶媒系の状態とを取り得る二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒から成り立っている。

この特性を持つ単一有機溶媒または混合有機溶媒の組み合わせが本発明の溶媒システムの基本である。

1、一の単一有機溶媒または混合有機溶媒は、基本的には低極性有機溶媒であり、該溶媒を構成する化合物群としては、アルカン、シクロアルカン、アルケン、アルキン、芳香族化合物などを挙げることができ、好ましいものとしては、シクロアルカン系の化合物を挙げることができ、特に好ましいものとしてシクロヘキサンを挙げることができる。シクロヘキサンのイス型一舟形配座異性体の変換が他の溶媒との関連で温度的に比較的穏やかな条件で起こることに関連して、前記本発明の溶媒システムが実現されていることと推測することができる。この推測される特性により、該二相溶液系において、多くの溶質がどちらか一方の層にほぼ完全に分布する状態を形成することが可能になると考えることができる。また、シクロヘキサンは融点が6.5℃と比較的高く、反応後の生成物などを固化して分離できるという利点があり、この面からも好ましい溶媒とすることができる。

2、前記1、と組み合わせられる単一有機溶媒または混合有機溶媒としては、基本的には、高極性有機溶媒である。好ましくは、高極性を有する溶質、たとえば無機塩類、有機塩類、無機塩基、無機酸、

有機塩基、有機酸、ルイス酸、ルイス塩基、両イオン性物質、イオン性光増感剤（メチレンブルー）、支持電解質、有機金属化合物、アルコール、フェノール、芳香族化合物、カルボン酸、アミン、アルデヒド、ケトン、エーテル、アミド、ニトロ化物、ハロゲン化物、チオール、スルホン、スルフォキサイド、イソニトリル、酸無水物、エステル類、などの極性有機分子、水、極性高分子、アミノ酸、ペプチド、タンパク質およびその誘導体、核酸およびその誘導体、糖類およびその誘導体、脂質およびその誘導体などを選択的に溶解するものを挙げることができる。より好ましい溶媒としては、ニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイド等を挙げることができる。

前記溶媒システムを構成するものとしては、種々の反応に用いることを前提とするものであるから、種々の反応との関連で、該反応に関与して用いられる溶質、触媒、基質、反応補助剤等を、均一相溶混合溶媒系の状態において溶解する特性であることが必要であり、この観点を検討して選択されることは当然である。

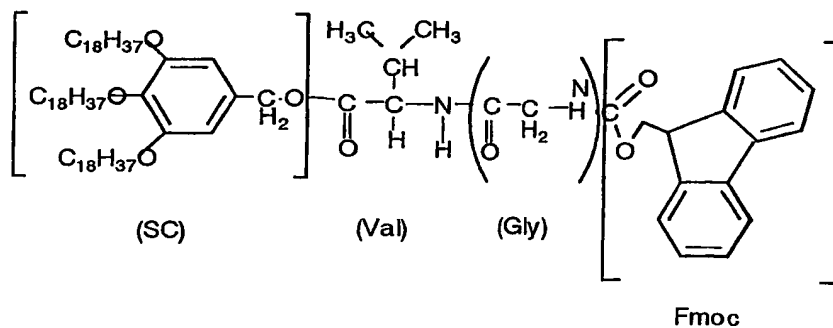
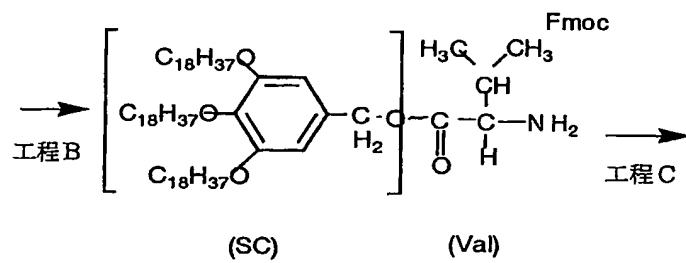
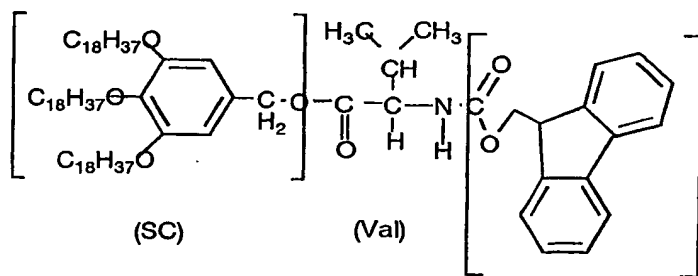
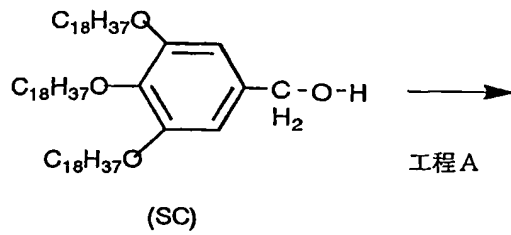
ここで、例えば生成物を溶解する溶媒としてシクロヘキサンを用いた場合には、0℃に冷却すれば生成相は固体として分離でき、固体として分離した生成物を加熱し、シクロヘキサンを蒸発除去することにより、容易に生成物を回収できるという利点がある。

3、前記溶媒システムと組み合わせて前記液相ペプチド合成法を確立するのはペプチド開始化合物に、分離溶媒系の状態において一方の単一の有機溶媒または混合有機溶媒に溶解性を高め、前記一方の単一の有機溶媒または混合有機溶媒と組み合わせる他方の単一の有機溶媒または混合有機溶媒に溶解しないものを選択すること

が重要であり、このようなものとして前記一般式Aで表される残基および炭素数10以上の炭化水素基の基本骨格化合物からの残基から選択される。

4、本発明の液相ペプチド合成法に用いられるアミノ酸は、従来の固相反応ペプチド合成法に用いられる保護アミノ酸、例えば、Fmoc（9-フルオレニルメトキシカルボニル）-アミノ酸、Boc（tert-ブトキシカルボニル）-アミノ酸、Cbz（ベンジルオキシカルボニル）-アミノ酸などを用いることができる。

5、可溶性担体〔SC〕を用いた可溶性担体〔SC〕-バリン（Val）-グリシン（Gly）-Fmoc〔（SC）-Val-Gly-Fmoc〕からなるペプチド鎖の伸長工程の概略を以下に示す。



伸長工程

実施例

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、この例示により本発明が限定的に解釈されるものではない。

先ず、溶媒システムの具体例を説明する。

実施例 1

10℃一気圧において、反応容器（ガラス製）にシクロヘキサン10ミリリットルにニトロアルカン50ミリリットル添加した。ニトロアルカンとしてニトロメタンとニトロエタンの混合物を用いた。混合物として、混合比を、10：0（50ミリリットル：0ミリリットル）、9：1（45ミリリットル：5ミリリットル）、8：1（40ミリリットル：10ミリリットル）、7：3（35ミリリットル：15ミリリットル）、6：4（30ミリリットル：20ミリリットル）、5：5（25ミリリットル：25ミリリットル）、4：6（20ミリリットル：30ミリリットル）、3：7（15ミリリットル：35ミリリットル）、2：8（10ミリリットル：40ミリリットル）、1：9（5ミリリットル：45ミリリットル）、および0：10（0ミリリットル：50ミリリットル）としたものをそれぞれ調製した。

これら11種類の有機溶媒混合物の中で、ニトロメタン：ニトロエタン比が10：0から3：7の範囲においては10℃ではすべて2相（シクロヘキサンを主成分とする上層とニトロアルカンを主成分とする下層）に分離する。

この溶液に対し、各々逐次温度を上げたところ、第2図のグラフに示す温度以上に加熱することによって、完全に均一相溶混合溶液となった。これらの均一相溶混合溶液系は、均一化した温度以上の高

い温度に保つ限り、外部から攪拌等の物理的な作用を施さなくても、静置状態で均一溶液を維持した。また、均一化温度以下に再び冷却すると、直ちに2相に分離した（分離溶媒系）。この均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態変化の現象は、加熱、冷却にともない、繰り返し可逆的に実施することが可能であった。また、ニトロメタン：ニトロエタン比が2：8から0：10のものは、10℃では均一溶液となったが、逐次冷却することにより、2相に分離した。また、加熱により再び均一相溶混合溶液系になり、これらの溶液についても冷却、加熱によって、均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態変化を可逆的に繰り返すことができた。

実施例 2

実施例 1 におけるシクロヘキサン：ニトロアルカン（ニトロアルカンは、ニトロメタン、ニトロエタンまたはその混合物）比を変化させると、均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態変化を示す温度が変化した。第 2 図に示すとおり、シクロヘキサン：ニトロアルカン 2：5（シクロヘキサン 20 ミリリットル：ニトロアルカン 50 ミリリットル）の場合、ニトロアルカン（ニトロメタンとニトロエタンの混合物）の組成を変化させると、実施例 1 と同様に均一相溶混合溶液系の状態を示す温度は変化した。シクロヘキサン：ニトロアルカン 1：5 の場合よりもこの温度は約 25℃ 高くなった。また、シクロヘキサン：ニトロアルカン 1：1（シクロヘキサン 30 ミリリットル：ニトロアルカン 30 ミリリットル）の場合は、さらに均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態変化の温度が高くなった。しかしシクロヘキサンの割合をシクロヘキサン：ニトロアルカン 1：1 の場合より高くしても、均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態

変化の温度はそれ以上は変化しなかった。このことから、シクロヘキサン、ニトロメタン、ニトロエタンの割合を変化させることにより、おのこの対応する温度で本溶媒混合物は均一相溶混合溶液系—分離溶媒系の状態にすることができることが明らかになった。

このような特性は、シクロヘキサン—アセトニトリル、シクロヘキサン—アセトニトリル—任意の有機溶媒（例えばプロピオニトリル）、シクロヘキサン—ニトロアルカンに任意の有機溶媒（たとえばジメチルホルムアミド）を加えた混合有機溶媒系でも観測された。

実施例 3

シクロヘキサ—ジメチルホルムアミド（DMF）—ジメチルアセトアミド（DMA）混合溶媒系の均一相溶混合溶液系への状態変化の温度特性。第3図

10℃、一気圧において、反応容器（ガラス製）にシクロヘキサン50ミリリットルとアミド系有機溶媒であるジメチルホルムアミド（DMF）およびジメチルアセトアミド（DMA）とを組み合わせた溶媒システムをDMFとDMAの混合物を50ミリリットル添加して調製した。アミド系有機溶媒はDMF・DMAの混合比を10：0（50ミリリットル：0ミリリットル）、9：1（45ミリリットル：5ミリリットル）、8：1（40ミリリットル：10ミリリットル）、7：3（35ミリリットル：15ミリリットル）、6：4（30ミリリットル：20ミリリットル）、5：5（25ミリリットル：25ミリリットル）、4：6（20ミリリットル：30ミリリットル）、3：7（15ミリリットル：35ミリリットル）、2：8（10ミリリットル：40ミリリットル）、1：9（5ミリリットル：45ミリリットル）、および0：10（0ミリリットル：

50ミリリットル)に変えたものを調製して用いた。これら11種類の有機溶媒混合物はすべて、10℃において2相(シクロヘキサンを主成分とする上層とアミド系有機溶媒を主成分とする下層)に分離した。この溶液について、各々逐次温度を上げたところ、グラフに示す温度以上に加熱することによって、完全に均一相溶混合溶媒系の状態となった。これらの均一相溶混合溶液系は、均一化した温度以上の高い温度に保つ限り、外部から攪拌等の物理的な作用を施さなくても、静置状態で均一相溶混合溶媒系を維持した。また、均一相溶混合溶媒系の状態となる温度以下に再び冷却すると、直ちに2相に分離した(分離溶媒系)。この均一相溶混合溶液系一分離溶媒系の状態変化の現象は、加熱、冷却にともない、繰り返し可逆的に実施することが可能であった。

実施例 4

シクロヘキサン(CH)ーアセトニトリル(AN)ープロピオニトリル(PN)混合溶媒系の均一相溶混合溶液系への状態変化の温度特性。第4図

10℃、一気圧において、反応容器(ガラス容器)にシクロヘキサン50ミリリットルとニトリル系有機溶媒であるアセトニトリル(MeCN)およびプロピオニトリル(EtCN)の混合物50ミリリットルとを添加した。ニトリル系有機溶媒はMeCN/EtCNの混合比を10:0(50ミリリットル:0ミリリットル)、9:1(45ミリリットル:5ミリリットル)、8:1(40ミリリットル:10ミリリットル)、7:3(35ミリリットル:15ミリリットル)、6:4(30ミリリットル:20ミリリットル)、5:5(25ミリリットル:25ミリリットル)、4:6(20ミ

ミリリットル：30ミリリットル)、3：7(15ミリリットル：35ミリリットル)、2：8(10ミリリットル：40ミリリットル)、1：9(5ミリリットル：45ミリリットル)、および0：10(0ミリリットル：50ミリリットル)としたものを調製して用いた。これら11種類の有機溶媒混合物はMeCN/EtCNの比が2/8以上において、10℃において2相(シクロヘキサンを主成分とする上層とアミド系有機溶媒を主成分とする下層)に分離した(分離溶媒系)。この溶液に対して、各々逐次温度を上げたところ、グラフに示す温度以上に加熱することによって、均一相溶混合溶液系となった。これらの均一相溶混合溶液系は、均一化した温度以上の高い温度に保つ限り、外部から攪拌等の物理的な作用を施さなくても、静置状態で均一相溶混合溶液系の状態を維持した。また、均一相溶混合溶液系の状態になる温度以下に再び冷却すると、直ちに2相に分離した(分離溶媒系)。この均一相溶混合溶液系—分離溶媒系の状態変化の現象は、加熱、冷却にともない、繰り返し可逆的に実施することが可能であった。

ここでは、本発明の溶媒システムを用いた場合の、化学成分を均一に溶解する均一相溶混合溶液系の状態と溶媒システムを構成するそれぞれの単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする相に分離し、分離した一の相に前記化学成分が分離されること、換言すれば化学成分を化学反応後に分離しやすい溶媒システムであることを説明するためのものである。

溶媒システムにおける光反応開始剤の均一相溶混合溶液系への溶解—分離溶媒系の分離した相への前記光反応開始剤の回収の系の説明。

実施例 5

25℃、一気圧において、シクロヘキサン：ニトロエタン：ニトロメタン 15：4：1（15ミリリットル：4ミリリットル：1ミリリットル）をガラス容器に入れる。この温度条件では、シクロヘキサンを主成分とする上層およびニトロアルカン（ニトロメタンおよびニトロエタンの混合物）を主成分とする下層に分離した。この溶媒システムにメチレンブルー（光反応開始剤）1ミリグラムを添加したところ、99.9%以上が下層に溶解した。次にこの混合溶液を45℃に加熱すると、均一相溶混合溶液系となり、メチレンブルーも前記均一溶液系中に溶解した。また、この溶液を再度25℃まで冷却すると、直ちに溶液は2相に分離し（分離溶媒系）、メチレンブルーは99.9%以上が下層（ニトロアルカン層）にのみ溶解した。本実施例で用いたニトロアルカン混合物（組成比：ニトロメタン：ニトロエタン4：1）では、シクロヘキサンとニトロアルカンの比を任意に変えて、同様に均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態変化を繰り返し、分離溶媒系ではメチレンブルーをニトロアルカン相に回収することができた。

実施例 6

電解質および被酸化性有機化合物を含む溶媒システムを用いた選択的酸化反応を示す。均一相溶混合溶液系－分離溶媒系の状態変化と反応性を第5図に示す。

20℃、一気圧で、シクロヘキサン：ニトロエタン：ニトロメタン 1：3：2（シクロヘキサン：ニトロエタン：ニトロメタン 1ミリリットル：3ミリリットル：2ミリリットル）混合溶液を調製した。このとき、有機溶媒系は2相に分離した。この混合溶液に支持

電解質として過塩素酸リチウム 200 ミリグラムおよび電解基質としてヘキサデカンチオール 10 ミリグラムを添加した。この溶液の下層（ニトロアルカンを主成分とし、主として過塩素酸リチウムが溶解している相）にグラッシーカーボン電極（作用極）、白金陰極、銀・塩化銀標準電極を挿入し、 $-0.2 \sim 2.0$ ボルトまで往復（サイクリックボルタンメトリー）、100 ミリボルト毎秒で電位を変化させ、それに対応する電流量を測定した。この温度では溶媒システムは分離溶媒系の状態であるので、その結果、ヘキサデカンチオールの酸化は殆どおこらず、チオール基の酸化を示す顕著なピークは観測されなかった。

つぎに、この溶液を 55°C に加熱したところ、全体が均一な溶液になった（均一相溶混合溶液系）。

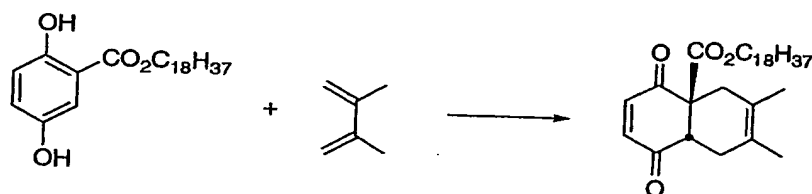
この状態で同様に電位—電流曲線を測定したところ、極めて顕著にチオール基の酸化を示す信号が観測された。さらに再び 20°C に冷却して電位—電流曲線を測定した場合には、この酸化波は観測されなくなった。これらのことから、 20°C で溶液系が相分離（分離溶媒系）した状態では、支持電解質の大部分が下層（ニトロアルカン相）に溶解し、電解基質の大部分が上層（シクロヘキサン相）に溶解しているため、電極表面における電子移動は起こらない。しかし、均一相溶混合溶液系した後は、支持電解質と電解基質が均一溶液中に溶解するので、容易に電極への放電が起こることによる。このように、わずかな温度変化を制御することによって、電解質や溶質の溶媒系における分布状態を変化させ、化学反応の進行や選択性を制御することができる。

実施例 7

オクタデシル 2, 5-ジヒドロキシベンゾエートと 2, 3-ジメチルブタジエンの電解ディールスアルダー反応。

オクタデシル 2, 5-ジヒドロキシベンゾエート 12 ミリグラム、2, 3-ジメチルブタジエン 30 ミリグラムをシクロヘキサン 5 ミリリットルに溶解し、さらにニトロエタン 3 ミリリットル、ニトロメタン 2 ミリリットル、酢酸 50 ミリグラムを添加する。25 °C 一気圧ではこの溶液は二相に分離した。これを 68 °C (一気圧) まで加熱すると均一な溶液となった。この状態で、陽極にグラッシ-カーボン板陰極に白金板を用い、端子電圧 2.0 ボルト、電流 0.3 ミリアンペアで ベンゾエート一分子あたり 2.2 電子に相当する電気量を与えた。その後、反応液を 25 °C まで冷却、相分離させた後、生成物をシクロヘキサン相から回収した。収率 48 %。

上記反応式 1 を以下に示す。



反応式 1

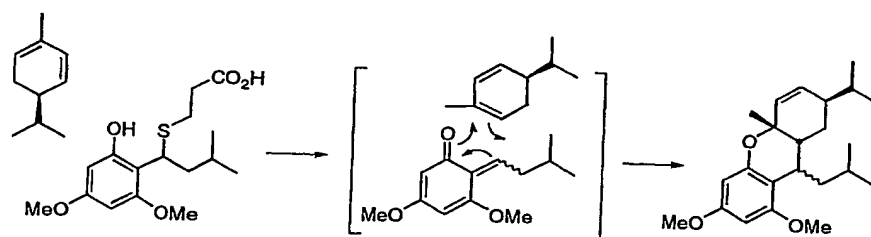
実施例 8

光電子移動によるクロマン合成。

25 °C、一気圧の条件下、パイレックスガラス容器の中で、3-[1-(2-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシフェニル)-3-メ

チルブチルチオ〕プロパン酸を5.2ミリグラム、および α -フェランドレンを7.2ミリグラムをシクロヘキサン5ミリリットル、ニトロエタン4ミリリットル、ニトロメタン1ミリリットルの溶媒システムに添加、溶解する。さらに過塩素酸リチウム（メチレンブルーに光照射をすることによって進行する硫黄原子の光電子移動にともなう炭素-硫黄結合開裂反応の促進、および分子間環化反応の促進作用の機能をする。）を264ミリグラムとメチレンブルー2.3ミリグラムを添加し完全に溶解させる。過塩素酸リチウムおよびメチレンブルーは完全に下層（ニトロアルカン相）に溶解した。この溶液を55℃まで加熱することにより、完全に均一化させ、アルゴンガス気流下、ガラス容器外部からハロゲンランプ（可視光ランプ、波長域400nmから700nm）を4時間照射した。照射終了後、反応液を25℃まで冷却することにより、再び相分離が起こった（分離溶媒系）。このとき、下層にはメチレンブルー、過塩素酸リチウム、反応進行と共に生成したジスルフィド、および未反応の原料が回収された。また、シクロヘキサン層には生成物が回収された。収率53%。

上記反応の反応式2を以下に示す。



$1/2(\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$ 反応式 2

電極反応では、電解基質（電解酸化を行なう場合には被酸化性物

質)の他に、支持電解質とそれを溶解する有機溶媒が必要である。一般には単一相溶液に電解基質と支持塩を添加して電極反応を行い、反応終了後に電解基質から化学変換により得られた生成物および支持塩を分離しなければならない。実施例5, 6, 7および8では、均一相溶混合等倍系と分離溶媒系との2つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができる溶媒システムを用いることにより、均一相溶混合等倍系の状態で化学反応(光化学反応、電解反応)を実施し、さらに分離溶媒系の状態で2つ以上の成分(たとえば生成物と電解質)の分離を実現できた。

ペプチドの製造例;

実施例9

可溶性担体〔SC〕-バリン(Val)-グリシン(Gly)-フェニルアラニン(Phe)-Fmoc〔(SC)-Val-Gly-Phe-Fmoc〕の液相合成。

可溶性担体〔SC〕として、一般式群Bにおいて、Rが $C_{18}H_{37}$ であり、Xが0であり、nが3であり、Qが CH_2 であり、 R_2 がOHである、

(3, 4, 5-トリオクタデシルオキシフェニル)メタン-1-オール、〔(3,4,5-trioctadecyloxyphenyl)methan-1-ol〕を用いる。

工程1) Fmoc-Val (170 mg) をジクロロメタン 3 mL に溶解し、さらにジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) 125 mg を添加する。本溶液を室温にて15分間攪拌した後、ろ過。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した後、得ら

れた残渣をジメチルホルムアミド (DMF) 3 mL に溶解する。続いて可溶性担体 [SC] を溶解したシクロヘキサン溶液 (可溶性担体 50 mg / 3 mL) 3 mL を DMF 溶液に添加する。さらに 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 6.5 mg を添加し、反応溶液を 50 °C に加温し、30 分反応を行う。このときシクロヘキサン層と DMF 層に分離していた溶液系は均一溶液系になる。反応終了後、反応溶液を室温に戻し、反応溶液を再び二相に分離させる。下層の DMF 相を分離、除去し、10% ジエチルアミン / DMF 溶液を 3 mL 添加し、50 °C で 20 分間攪拌する。反応液を冷却し、シクロヘキサン層を分離する。このシクロヘキサン層には可溶性担体結合バリニン-NH₂ ([SC] - Val - NH₂) が回収される。(収率 95%)

工程 2) Fmoc-Gly 57 mg、HOBt 55 mg、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCD) 25 mg を DMF 2 mL に溶解し、150 分間室温で攪拌する。この溶液を活性化した Fmoc-グリシン-OH / DMF 溶液として用いる。すなわち、この溶液 2 mL を 5 °C に冷却後、工程 1) で得た [SC] - Val - NH₂ / シクロヘキサン溶液 (2 mL) を添加する。反応液は 5 °C から 50 °C まで一時間かけて穏やかに上昇させ、さらに 50 °C で 30 分放置する。最後に、反応液を室温まで冷却すると、再び 2 層に分離するので、上層 (シクロヘキサン層) から目的の生成物 [SC] - Val - Gly - Fmoc (伸長工程における工程 A) を分離する。Fmoc 基は同溶液にジエチルアミンを添加することにより、

脱離し〔SC〕-Val-Gly-NH₂（伸長工程における工程B）を得る。

この合成反応の概略は、前記伸長工程で示たとおりである。

工程3) つぎに、Fmoc-Phe 57 mg、HOBt 55 mg、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCD) 25 mg を DMF 2 mL に溶解し、150 分間室温で攪拌する。この溶液を活性化した Fmoc-フェニルアラニ (Phe)-OH/DMF 溶液として用いる。すなわち、この溶液 2 mL を 5 °C に冷却後工程 2) で得た〔SC〕-Val-Gly-NH₂/シクロヘキサン溶液 (2 mL) を添加する。反応液は 5 °C から 50 °C まで一時間かけて穏やかに上昇させ、さらに 50 °C で 30 分放置する。最後に、反応液を室温まで冷却すると、再び 2 層に分離するので、上層 (シクロヘキサン層) から目的の生成物〔SC〕-Val-Gly-Phe-Fmoc を分離する。

以上の操作を繰り返すことにより、可溶性担体に逐次アミノ酸を結合させ、目的とするオリゴペプチドが合成される。

構造確認

〔SC〕シクロヘキサン可溶性担体;(3,4,5-トリオクタデシルオキシフェニル)メタン-1-オール

[(3,4,5-trioctadecyloxyphenyl)methan-1-ol]。

¹H-NMR (400 MHz) δ; 5.54 (2H、s)、4.58 (2H、d、J = 5.1 Hz)、3.96 (4H、t、J = 6.6 Hz)、3.96 (3H、s)、1.82 - 1.70 (6H、m)、

30

1. 50 - 1. 41 (6 H、m)、1. 38 - 1. 20 (8 4 H、br)、0. 88 (9 H、6, 8 Hz)、 ^{13}C -NMR (100 Hz); (100 MHz δ : 153. 2, 137. 4, 136. 0, 105. 2、73. 4、69. 1、65. 7、32. 0、30. 4、29. 8、29. 7、29. 5、26. 2、22. 8、14. 2、; MALDI TOF-MS (pos)、 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{O}_4$ に対する計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 935、実験値 935.

[SC] - Val - Fmoc;

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7. 76 (2 H、d、 $J=7. 7$ Hz)、7. 60 (2 H、d、 $J=7. 7$ Hz)、7. 40 (2 H、dt、 $J=2. 6$ 、7. 3 Hz)、7. 31 (2 H、t、 $J=7. 3$ Hz)、6. 53 (2 H、s)、5. 31 (1 H、d、 $J=9. 2$ Hz)、5. 11 (1 H、d、 $J=12. 1$ Hz)、5. 05 (1 H、d、 $J=12. 1$ Hz)、4. 38 (2 H、m)、4. 23 (1 H、t、 $J=7. 3$ Hz)、3. 94 (6 H、m)、2. 19 (1 H、m)、1. 78 (4 H、m)、1. 73 (2 H、m)、1. 45 (6 H、m)、1. 35 - 1. 23 (8 4 H、br.)、0. 95 (3 H、d、 $J=7. 0$ Hz)、0. 88 (12 H、m)、; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 172. 0、156. 2、153. 2、143. 9、143. 8、141. 3、138. 4、130. 2、128. 3、127. 7、127. 1、125. 1、120. 0、107. 1、73. 4、69. 2、67. 4、67. 1、59. 0、47. 2、32. 0、31. 4、30. 3、29. 8、29.

31

7、29.5、29.4、26.1、22.7、14.1; TOF-MS (pos) MF、 $C_{81}H_{135}NO_7$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 1257、実験値 1257

[SC] - Val - NH₂;

¹H-NMR (400 MHz) δ : 6.54 (2H, s)、5.07 (1H, d、J=12.1 Hz)、5.03 (1H, d、J=12.1 Hz)、3.95 (4H, t、J=6.6 Hz)、3.94 (2H, t、J=6.6 Hz)、3.33 (2H, d、J=5.1 Hz)、2.07-2.01 (1H, m)、1.81-1.77 (4H, m)、1.76-1.71 (2H, m)、1.49-1.43 (6H, m)、1.37-1.23 (84H, br)、0.96 (3H, d、J=7.0 Hz)、0.89-0.86 (12H, m); ¹³C-NMR (150 MHz) δ : 175.4、153.2、138.3、130.7、107.1、73.4、69.2、66.8、59.9、32.2、32.0、30.3、29.8、29.7、29.6、29.4、26.1、22.7、19.3、17.1、14.1; TOF-MS (pos) $C_{66}H_{125}NO_5$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 1034、実験値 1034

[SC] - Val - Gly - Fmoc;

¹H-NMR (400 MHz) δ : 7.77 (2H, d、J=7.3 Hz)、7.59 (2H, d、J=7.3 Hz)、7.40 (2H, t、J=7.3 Hz)、7.31 (2H, dt、J=0.7、7.3 Hz)、6.52 (2

H、s)、6.38 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、5.44-5.37 (1H、br)、5.10 (1H、d、 $J=12.1$ Hz)、5.02 (1H、d、 $J=12.1$ Hz)、4.62 (2H、dd、 $J=8.4$ 、4.8 Hz)、4.42 (2H、d、 $J=7.0$ Hz)、4.24 (1H、t、 $J=7.0$ Hz)、3.96-3.92 (8H、m)、2.21-2.16 (1H、m)、1.81-1.76 (4H、m)、1.75-1.70 (2H、m)、1.48-1.43 (6H、m)、1.37-1.21 (84H、br)、0.91 (3H、d、 $J=7.0$ Hz)、0.88 (9H、t、 $J=7.0$ Hz)、0.86 (3H、d、 $J=7.0$ Hz)、; ^{13}C -NMR (150 MHz) δ : 171.5、168.7、156.5、153.1、143.6、141.2、138.3、130.0、127.7、127.0、125.0、120.0、107.0、73.4、69.2、67.5、67.4、57.1、47.1、32.0、31.4、30.4、29.8、29.7、29.5、29.4、26.1、22.8、19.0、17.7、14.2、; MALDI TOF-MS (pos) $\text{C}_{83}\text{H}_{138}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ に対する計算値 1314、実験値 1314

[SC] -Val-Gly-NH₂;

^1H -NMR (600 MHz) δ : 7.74 (1H、d、 $J=9.2$ Hz)、6.53 (2H、s)、5.11 (1H、d、 $J=12.1$ Hz)、5.02 (1H、d、 $J=12.1$ Hz)、4.61 (1H、dd、 $J=9.2$ 、5.1 Hz)、3.95 (4H、

t、 $J = 6.6$ Hz)、 3.94 (2H、t、 $J = 6.6$ Hz)、 3.39 (2H、s)、 $2.24 - 2.18$ (1H、m)、 $1.81 - 1.76$ (4H、m)、 $1.75 - 1.71$ (2H、m)、 $1.49 - 1.44$ (6H、m)、 $1.37 - 1.20$ (84H、br)、 0.93 (3H、d、 $J = 7.0$ Hz)、 $0.90 - 0.86$ (12H、m)、; ^{13}C -NMR (150 MHz) δ : 172.6、171.8、153.1、130.3、125.5、106.9、73.4、69.2、67.2、56.6、44.8、32.0、31.3、30.4、30.3、29.8、29.7、29.5、29.4、26.2、22.8、19.1、17.8、14.2; MALDI TOF-MS (pos) $\text{C}_{68}\text{H}_{128}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+N a] $^{+}$ に対する計算値 1091、実験値 1091

[SC] -Val-Gly-Phe-Fmoc;

^1H -NMR (600 MHz) δ : 7.75 (2H、d、 $J = 7.7$ Hz)、7.53 - 7.49 (2H、m)、7.39 (2H、dd、 $J = 7.3$ 、2.2 Hz)、7.30 - 7.27 (4H、m)、7.25 - 7.21 (1H、m)、7.20 - 7.15 (2H、br)、6.76 - 6.69 (1H、br)、6.60 - 6.55 (1H、br)、6.50 (2H、s)、5.40 - 5.34 (1H、br)、5.07 (1H、d、 $J = 12.1$ Hz)、4.99 (1H、d、 $J = 12.1$ Hz)、4.56 (1H、dd、 $J = 8.8$ 、4.8 Hz)、4.46 - 4.30 (2H、m)、4.17 (1H、t、 $J = 7.0$ Hz)、4.10 - 4.03 (1

3 4

H、m)、3.92 (6H、t、 $J = 6.6$ Hz)、3.83 – 3.76 (2H、m)、3.18 – 3.11 (1H、m)、3.10 – 3.02 (1H、m)、2.20 – 2.13 (1H、m)、1.79 – 1.69 (6H、m)、1.48 – 1.41 (6H、m)、1.35 – 1.23 (84H、br. m)、0.91 – 0.85 (15H、m); ^{13}C -NMR (150 MHz) δ : 171.5、171.3、168.3、156.0、153.1、143.6、141.2、138.2、136.2、130.1、129.1、128.8、127.7、127.1、127.0、125.0、124.9、120.0、107.0、73.4、69.2、67.5、67.1、57.3、47.2、32.0、31.3、30.4、29.8、29.7、29.5、29.4、26.2、22.8、19.0、17.8、14.2; MALDI TOF-MS (pos) $\text{C}_{92}\text{H}_{147}\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 1461、実験値 1461

[SC] - Val-Gly-Phe-NH₂;

^1H -NMR (400 MHz) δ : 7.99 – 7.93 (1H、m)、7.35 – 7.30 (2H、m)、7.27 – 7.21 (3H、m)、6.66 (1H、d、 $J = 8.8$ Hz)、6.52 (2H、s)、5.11 (1H、d、 $J = 12.1$)、5.02 (1H、d、 $J = 12.1$ Hz)、4.58 (1H、dd、 $J = 8.8$ 、4.8 Hz)、4.05 (1H、d、 $J = 5.9$ Hz、minor)、4.01 (1H、d、 $J = 5.9$ Hz、major)、3.98 – 3.9

35

1 (7 H、m)、3.66 (1 H、d、 $J = 10.0$ Hz)、3.32 (1 H、dd、 $J = 13.6$ 、 3.9 Hz)、2.67 (1 H、dd、 $J = 13.6$ 、 10.0 Hz)、2.24 – 2.15 (1 H、m)、1.82 – 1.69 (6 H、m)、1.50 – 1.39 (6 H、m)、1.37 – 1.21 (84 H、br)、0.92 (3 H、d、 $J = 6.8$ Hz)、0.90 – 0.85 (12 H、m); ^{13}C -NMR (150 MHz) δ : 175.2、171.5、168.9、153.1、151.4、137.7、129.2、128.8、126.9、125.5、107.0、73.5、69.2、67.5、57.2、56.5、43.4、40.9、32.0、31.3、30.4、29.8、29.7、29.5、29.4、26.2、22.8、19.1、17.7、14.2; MALDI TOF-MS (pos) $\text{C}_{77}\text{H}_{137}\text{N}_3\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^{+}$ に対する計算値 1239、実験値 1239

実施例 10

[SC] – バリニン – フェニルアラニン – Fmoc ([SC] – Val – Phe – Fmoc) の液相合成;

Fmoc-Phe 63 mg、HOBt 63 mg、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCD) 25 mg を DMF 2 mL に溶解し、150 分間室温で攪拌する。この溶液を活性化した Fmoc-Phe/DMF 溶液として用いる。すなわち、この溶液 2 mL を 5 °C に冷却後、実施例 1 の工程 1) で得た [SC] – Val – NH_2 /シクロヘキサン溶液 (2 mL) を添加する。反応液は 5 °C から 50 °C まで一時間かけて穏

やかに上昇させ、さらに50℃で30分放置する。最後に、反応液を室温まで冷却すると、再び2層に分離するので、上層（シクロヘキサン層）から目的の生成物〔SC〕-Val-Phe-Fmoc)を分離する。

以上の操作を繰り返すことにより、可溶性担体に逐次アミノ酸を結合させ、目的とするペプチドが合成される。

実施例 1 1

〔SC〕-バリン-プロリン-Fmoc (〔SC〕-Val-Pro-Fmoc)
の液相合成；

Fmoc-Pro 53 mg、HOBt 57 mg、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCD) 25 mgをDMF 2 mLに溶解し、150分間室温で攪拌する。この溶液を活性化したFmoc-Pro-OH/DMF溶液として用いる。すなわち、この溶液2 mLを5℃に冷却後、実施例 1 の 1) で得た〔SC〕-Val-NH₂/シクロヘキサン溶液 (2 mL) を添加する。反応液は5℃から50℃まで一時間かけて穏やかに上昇させ、さらに50℃で30分放置する。最後に、反応液を室温まで冷却すると、再び2層に分離するので、上層（シクロヘキサン層）から目的の生成物〔SC〕-Val-Pro-Fmoc)を分離する。

以上の操作を繰り返すことにより、可溶性担体に逐次アミノ酸を結合させ、目的とするペプチドが合成される。

実施例 1 2

可溶性担体-バリン-アラニン-Fmoc (〔SC〕-Val-Ala-Fmoc) の液相合成；

Fmoc-Ala 50 mg、HOBt 53 mg、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCD) 25 mg を DMF 2 mL に溶解し、150 分間室温で攪拌する。この溶液を活性化した Fmoc-Ala-OH / DMF 溶液として用いる。すなわち、この溶液 2 mL を 5 °C に冷却後、実施例 1 の工程 1) で得た [SC]-Val-NH₂ / シクロヘキサン溶液 (2 mL) を添加する。反応液は 5 °C から 50 °C まで一時間かけて穏やかに上昇させ、さらに 50 °C で 30 分放置する。最後に、反応液を室温まで冷却すると、再び 2 層に分離するので、上層 (シクロヘキサン層) から目的の生成物 [SC]-Val-Ala-Fmoc を分離する。

以上の操作を繰り返すことにより、可溶性担体に逐次アミノ酸を結合させ、目的とするペプチドが合成される。

産業上の利用可能性

以上述べたように、本発明の溶媒システムを用いることにより、温度の制御により均一相溶混合溶液系と分離溶媒系との状態変化を容易に制御でき、この状態変化の制御により反応の制御および生成物などの分離・精製を容易に実現できる化学物質を扱う処理系、反応系などを構築できるという優れた効果がもたらされる。また、更に均一相溶混合溶液系と分離溶媒系との状態変化により電気的特性などの特性を制御できるから、これらの特性を利用する機能システムの設計も可能であり、新しい技術の構築も期待できるという優れた効果がもたらされた。

更に、前記溶媒システム利用したペプチドの合成において、合

成すべきペプチドのカルボキシ末端のアミノ酸残基を導入した化合物を、その化合物自身およびペプチドを結合した化合物を反応溶媒システムを構成する一方の溶媒に可溶のにする担体を設計し、前記担体を前記溶媒システムと組み合わせることにより、固相反応ペプチド合成に比べて、制御が容易であり、かつ、反応生成物の回収が容易である液相ペプチド合成法が提供されるという、優れた効果がもたらされた。

請求の範囲

1. 二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒からなる溶媒システムであり、該溶媒システムは、該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一相溶混合溶媒系と該溶媒システムを構成する二種以上の前記単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離した分離溶媒系との2つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができ、かつ、該均一相溶混合溶媒系を構成する条件において一の単一有機溶媒または混合有機溶媒にのみ溶解する化学成分を均一に溶解できることを特徴とする溶媒システム。

2. 一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものであることを特徴とする請求の範囲1. に記載の溶媒システム。

3. ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、ニトリルのアルキル基の炭素数が1、2または3であり、アミド化合物はN-ジアルキルまたはN-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は6以下であり、アルコールは炭素数が8以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が6以下であることを特徴とする請求の範

図 2 に記載の溶媒システム。

4. 化学成分が反応に関与する化学成分であり、溶媒システムを構成する少なくとも一の有機溶媒または有機溶媒系を主成分とする相は少なくとも前記反応に関与する化学成分の一成分を溶解し、かつ、分離溶媒系の状態では実質的な化学反応を進行させる条件を満たさず、均一相溶混合溶媒系の状態においてのみ前記化学反応を進行させる条件を満たすことを特徴とする請求範囲 1. に記載の溶媒システム。

5. 一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものであることを特徴とする請求項 4. に記載の溶媒システム。

6. ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、ニトリルのアルキル基の炭素数が 1、2 または 3 であり、アミド化合物は N-ジアルキルまたは N-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は 6 以下であり、アルコールは炭素数が 8 以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が 6 以下であることを特徴とする請求項 5 に記載の溶媒システム。

7. 二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒からなる溶媒システムであり、該溶媒システムは、該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒が均一に相溶混合した均一

相溶混合溶媒系と該溶媒システムを構成する二種以上の単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする二種以上の相に分離した分離溶媒系との2つの溶媒系状態に温度条件を変えることにより可逆的に状態変化させることができ、かつ、該均一混合溶媒系の状態において一の単一有機溶媒または混合有機溶媒のみに溶解する化学成分を均一に溶解できることを特徴とする溶媒システムを用い、化学成分として反応に関与する化学成分を用い、該化学成分の添加後、化学反応の条件を満たす均一相溶混合溶媒系の状態を実現する温度条件にして反応を進行させ、次いで該溶媒システムを構成する二種以上のそれぞれの単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする複数の相に分離する温度に調整し、生成物を一の単一有機溶媒または混合有機溶媒を主成分とする相にまたは析出物として分離回収することを特徴とする化合物の製造方法。

8. 一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒系がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものである溶媒システムを用いることを特徴とする請求の範囲7, に記載の化合物の製造方法。

9. ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、ニトリルのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、アミド化合物はN-ジアルキルまたはN-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は6以下であり、アルコールは炭素数8以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、またハロゲン化アルキ

ルのアルキル基は炭素数 6 以下である溶媒システムを用いることを特徴とする請求の範囲 8 に記載の化合物の製造方法。

10. 反応に関与する化学成分として電解質を用い、電解により反応を進行させることを特徴とする請求の範囲 7. に記載の化合物の製造方法。

11. 一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒系がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものである溶媒システムを用いることを特徴とする請求の範囲 10, に記載の化合物の製造方法。

12. ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、ニトリルのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、アミド化合物は N-ジアルキルまたは N-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は 6 以下であり、アルコールは炭素数 8 以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が 1、2 または 3 であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数 6 以下である溶媒システムを用いることを特徴とする請求の範囲 11 に記載の化合物の製造方法。

13. 反応系に紫外～可視光を照射して反応紫外～可視光の光を照射して反応を進行させることを特徴とする請求の範囲項 7. に記載の化合物の製造方法。

14. 一の単一有機溶媒または混合有機溶媒がシクロアルカン系の化合物から構成され、他の単一有機溶媒または混合有機溶媒系がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミ

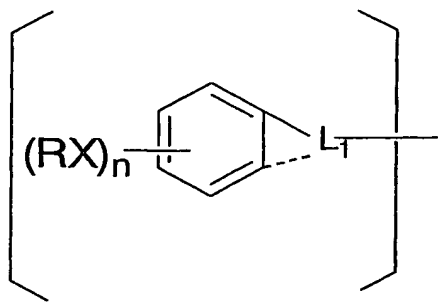
ド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものである溶媒システムを用いることを特徴とする請求の範囲13, に記載の化合物の製造方法。

15. ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、ニトリルのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、アミド化合物はN-ジアルキルまたはN-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は6以下であり、アルコールは炭素数8以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数6以下である溶媒システムを用いることを特徴とする請求の範囲14に記載の化合物の製造方法。

16. 請求の範囲1. に記載の温度を制御することにより相溶性の状態と相分離の状態とに可逆的に状態を制御できる溶媒システムを用いてペプチドを合成する方法であって、合成すべきペプチドのカルボキシ末端のアミノ酸残基を導入する担体の構成部分SCとして、前記状態を制御できる溶媒システムを構成する一方の溶媒または混合溶媒Aに対して溶解度を高める化合物から誘導される担体との組み合わせを用い、該溶媒または混合溶媒Aと該担体との組み合わせにより、該合成すべきペプチドのカルボキシ末端のアミノ酸残基を担体と結合したペプチド開始化合物および前記ペプチド開始化合物に順次アミノ酸を導入してペプチド鎖を伸長した化合物が該溶媒または混合溶媒Aへの溶解度を高め、該溶媒または混合溶媒Aと組み合わせる他方の溶媒または混合溶媒Bとして、前記相溶性の状態を形成する温度以下においては前記ペプチド鎖の伸長に用いる種々のアミノ酸を優先的に溶解し、前記

相溶性の状態を形成する温度以上では前記 A と相溶性状態の溶媒を形成して前記ペプチド開始化合物を溶解するものを用いて、種々の α 位アミノ基に保護基を結合した保護アミノ酸を溶解した前記 B を、相分離の状態において順次設計されたペプチドを合成するアミノ酸を溶解したものと置換し、置換後相溶性状態を呈する温度に加熱することにより、前記アミノ酸を順次結合させることを特徴とする液相ペプチド合成法。

17. ペプチド開始化合物を形成する担体は、親シクロアルカン系溶媒部分とアミノ酸と結合する官能基を有するものであることを特徴とする下記の一般式 A で表される芳香族炭化水素環または炭素数 10 以上の炭化水素基の基本骨格化合物からの残基からなることを特徴とする請求の範囲 15. に記載の液相ペプチド合成法。

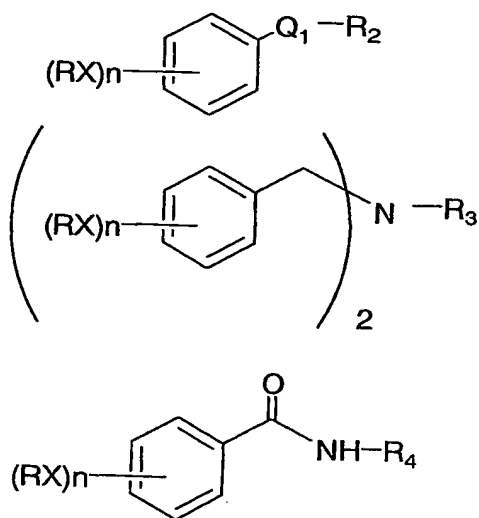


一般式 A

一般式 A において、 L_1 は、アミノ酸と結合する水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基と結合する単結合、該水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基と結合する原

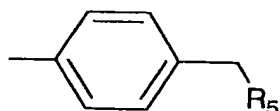
子団、または点線と結合して2環の縮合芳香族環を形成する原子団であり、点線はHとの結合または前記 L_1 と結合して前記縮合芳香族環を形成する原子団であり、XはO、S、N、エステル基、スルフィド基またはイミノ基であり、Rは、シクロアルカン系の溶剤への溶解性を高めるO、S、またはNを結合原子として含んでも良い炭素数10以上の炭化水素基であり、nは1～5の整数であり、また、前記炭素数10以上の炭化水素基が親シクロアルカン系溶媒への溶解性を高めるものである場合には、前記アミノ酸と結合する官能基を有する分枝鎖および／または置換基を有するものである。

18. 一般式Aで表される化合物が下記の一般式群Bから選択されるものであることを特徴とする請求の範囲16に記載の液相ペプチド合成法。



一般式群 B

〔各一般式において、X、R および n は一般式 A と同じ。Q は、単結合または炭化水素基であり、R₂ はアミノ酸と結合する水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基であり、R₃ および R₄ は、下記の一般式 C の基である。〕



一般式 C

〔R₅ は、アミノ酸と結合する水酸基、チオール基、アミノ基、またはカルボニル基である。〕

19. 一方の溶媒または混合溶媒 A を構成する有機溶媒がシクロアルカン系の化合物からなり、該溶媒または混合溶媒 A を構成する有機溶媒と組み合わせる他方の溶媒または混合溶媒 B を構成する有機溶媒がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものであることを特徴とする請求の範囲 15 に記載の液相ペプチド合成法。

20. ペプチド開始化合物を形成する担体は、親シクロアルカン系溶媒部分とアミノ酸と結合する官能基を有するものであることを特徴とする前記一般式 A で表される芳香族炭化水素環または炭素数 10 以上の炭化水素基の基本骨格化合物からの残基からなることを特徴とする請求の範囲 19 に記載の液相ペプチド合成法。

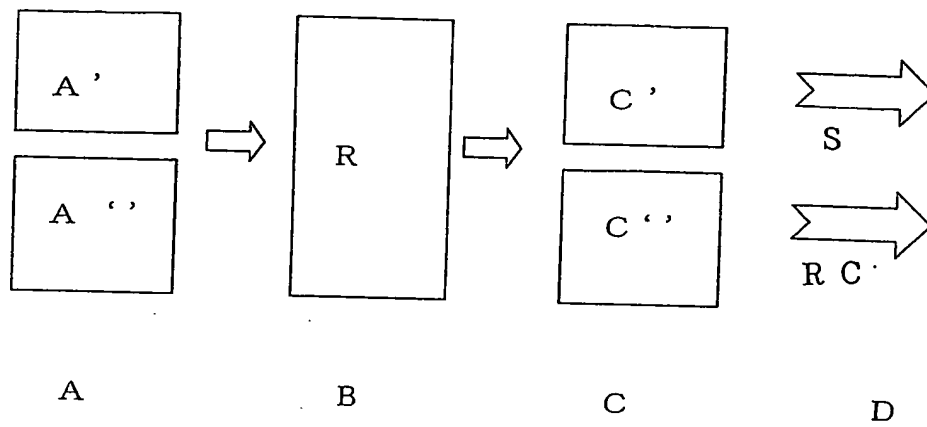
21. 一般式 A で表される化合物が前記一般式群 B から選択されるものであることを特徴とする請求の範囲 20 に記載の液相ペプチド合成法。

22. ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、ニトリルのアルキル基の炭素数が1、2または3であり、アミド化合物はN-ジアルキルまたはN-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は6以下であり、アルコールは炭素数が8以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が6以下であることを特徴とする請求の範囲19に記載の液相ペプチド合成法。

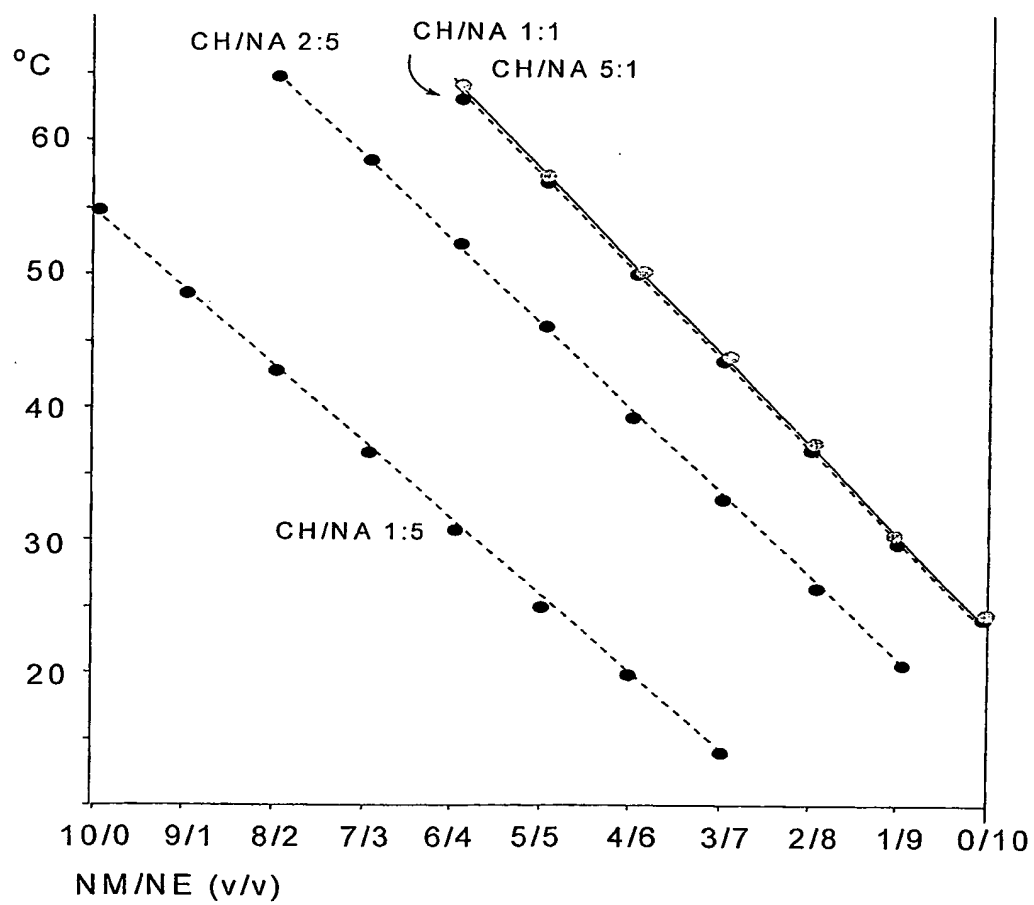
23. ペプチド開始化合物を形成する担体は、親シクロアルカン系溶媒部分とアミノ酸と結合する官能基を有するものであることを特徴とする前記一般式Aで表される芳香族炭化水素環または炭素数10以上の炭化水素基の基本骨格化合物からの残基からなることを特徴とする請求の範囲22に記載の液相ペプチド合成法。

24. 一般式Aで表される化合物が前記一般式群Bから選択されるものであることを特徴とする請求の範囲23に記載の液相ペプチド合成法。

第 1 図

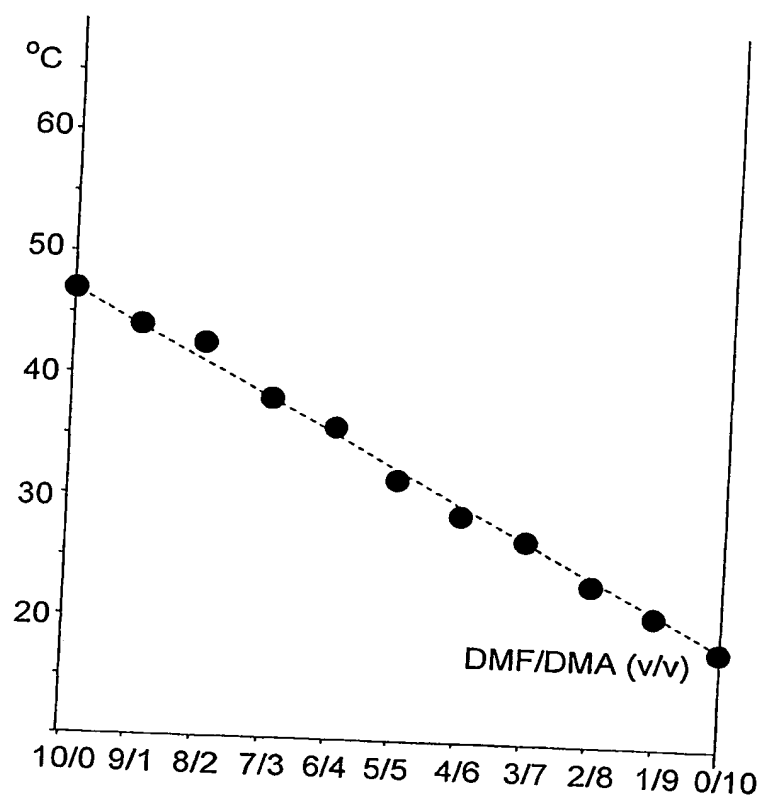


第 2 図



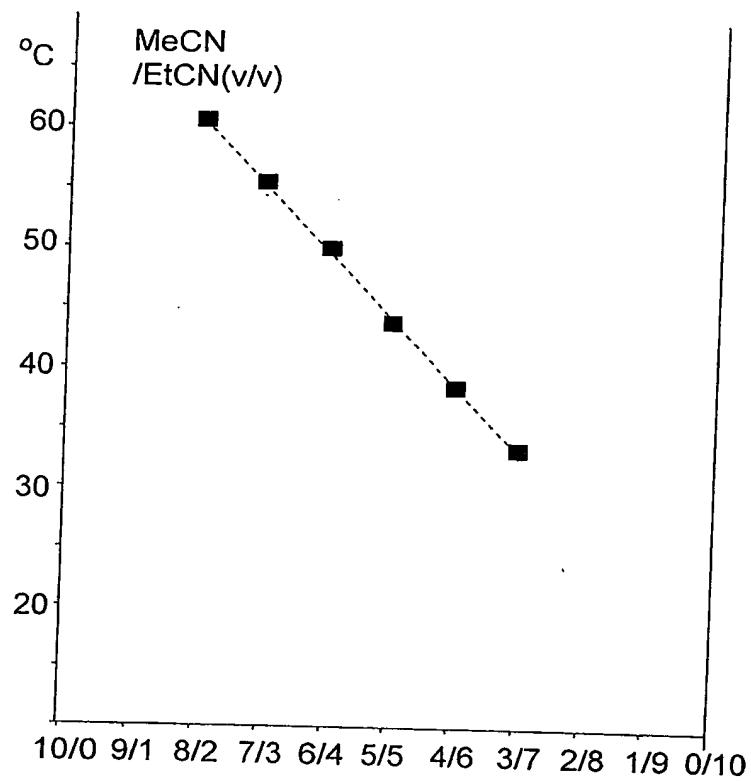
混合比 (容量)

第 3 図



混合比 (容量) DMF / DMA

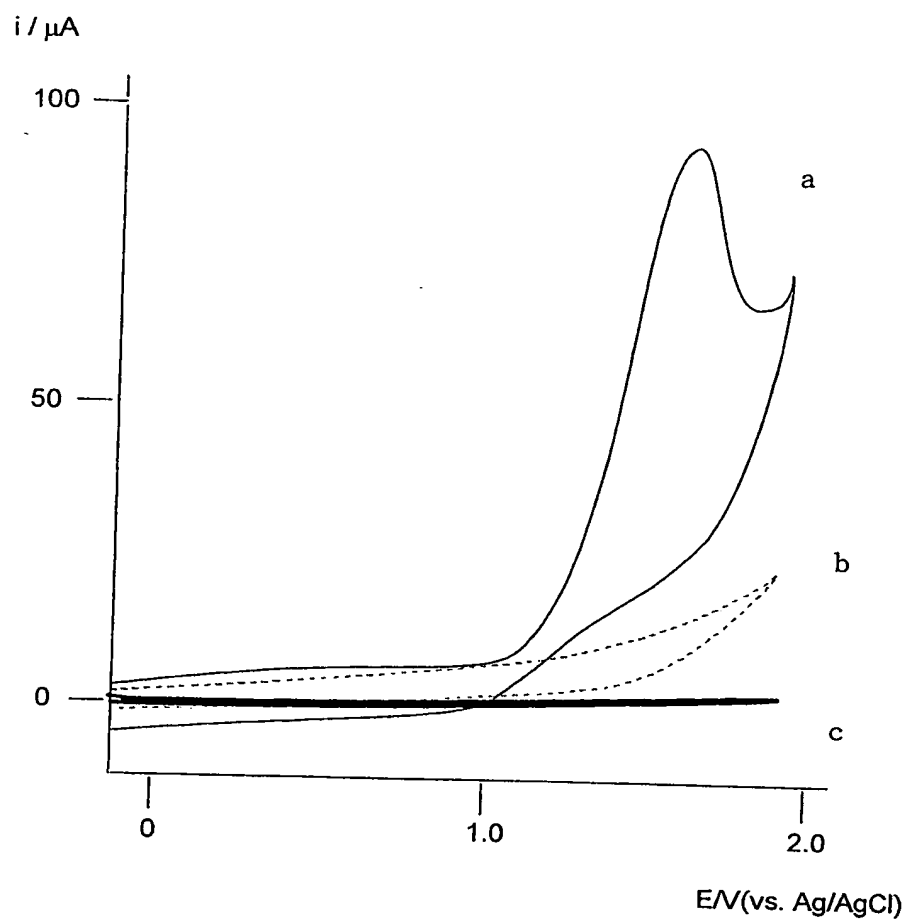
第 4 図



混合比 (容量)

MeCN / E t C N

第 5 図



PCT/JP02/08501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01J19/00, C07K1/00-19/00, C07B31/00-63/04,
C07C1/00-409/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 64-61497 A (Central Glass Co., Ltd.), 08 March, 1989 (08.03.89), Page 1, lower left column, line 1 to page 2, upper left column, line 12; page 3, upper right column, lines 1 to 6 (Family: none)	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

 Date of the actual completion of the international search
26 November, 2002 (26.11.02)

 Date of mailing of the international search report
10 December, 2002 (10.12.02)

 Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. B01J19/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. B01J19/00、C07K1/00-19/00、C07B31/00-63/04、
C07C1/00-409/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996
日本国公開実用新案公報	1971-2002
日本国登録実用新案公報	1994-2002
日本国実用新案登録公報	1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 64-61497 A (セントラル硝子株式会社)、1989.03.08、第1頁 左下欄第1行-第2頁左上欄第12行、第3頁右上欄第1-6行 (ファミリーなし)	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.11.02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中野 孝一

4D

9153

電話番号 03-3581-1101 内線 3421